



Trabalho Final de Mestrado Integrado em Medicina

Suscetibilidade aumentada às infecções por *Neisseria meningitidis*

Clínica Universitária de Pediatria

Ano letivo 2015/2016 – Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa

Orientadora: Dr^a Ana Isabel Moreira Borges Mouzinho

Aluna: Catarina Carvalho Bastos, aluna n^o 15445

(...)

A minha santa mãe disse-me assim
Meu filho põe-te a pau
Que isso é cruel, bicho cão
Mãe do fel, infecção
“Ai que esse amor é chama
Que queima e que te inflama”
Pois, mas se é tão bom ser infectado assim,
Contamina-me

Afecta a minha condição
Abusa do meu coração
Primeiro come e depois morde a mão
Quanta incúria, a minha
Que este estado de saúde não augura nada bom

(...)

“Contamina-me”, Miguel Araújo *in* Crónicas da Cidade Grande (2014)

Resumo:

Apesar da diminuição da incidência da doença meningocócica nos últimos anos, a *Neisseria meningitidis* (*Nm*) continua a ser uma importante causa de meningite e septicemia. Alguns estados mais debilitados de saúde podem associar-se ao aumento da suscetibilidade a infecções. No caso da infecção por *Nm*, imunodeficiências, tais como deficiência de proteínas do sistema complemento ou polimorfismos dos recetores dos anticorpos, podem ser a causa do aumento da taxa de infecção e da sua gravidade. Estas doenças imunológicas permanecem subdiagnosticadas, possivelmente devido à ausência de cuidados médicos. O diagnóstico atempado destas situações é essencial para o tratamento, prevenção e aumento da qualidade de vida destes doentes.

Procurou-se neste trabalho resumir a clínica e epidemiologia da infecção por *Nm*, rever a informação documentada sobre a relação entre as imunodeficiências primárias e o aumento da suscetibilidade à infecção por este agente e o seu tratamento nestes casos.

Summary:

Even though the incidence of meningococcal disease has decreased in recent years, *Neisseria meningitidis* remains an important cause of meningitis and septicaemia. Certain health conditions may be associated with an increased vulnerability to infections. Concerning *Nm*, some immunodeficiencies, such as those of the complement system's proteins or antibody's polymorphisms, may be the core feature of increased infection and severity rates. Such immunologic diseases remain underdiagnosed, possibly due to the lack of access to medical services. The timely diagnosis of such situations is essential for management, prevention and improvement of the quality of life of such patients.

The goals of this article are to summarize the clinical manifestations and epidemiology of *Nm* infection, review the currently available data concerning the relationship between primary immunodeficiencies and the increased susceptibility to infection by this agent and the treatment for such cases.

Métodos de revisão:

A informação para este artigo foi recolhida através do motor de busca PubMed, usando as palavras “meningococemia”, “complement deficiencies”, “increased susceptibility”, “prevention”, “vaccination”, “*Neisseria meningitidis*” e seleccionando publicações desde 2006 até 2015. Também foram utilizados artigos fornecidos pela orientadora deste trabalho e outros referenciados nos da pesquisa original.

Introdução

Neisseria meningitidis é um patógeno humano obrigatório que é conhecido como causa de meningite e septicemia desde o séc. XIX. A doença meningocócica invasiva é um problema importante de saúde pública devido à sua distribuição global, potencial epidêmico, predominância nas crianças e adolescentes e manifestações clínicas fulminantes.^{1,2}

É um diplococo gram-negativo, membro da família *Neisseriaceae*. São conhecidos 13 serogrupos de *Neisseria meningitidis* baseados nos diferentes polissacarídeos capsulares, mas apenas 6 serogrupos (A, B, C, W-135, X e Y) causam a maioria das manifestações fatais.^{2,3}

A *Nm* é a principal causa de meningite bacteriana em crianças e jovens adultos, nos países em que as vacinas conjugadas contra o *Streptococcus pneumoniae* e o *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib), as outras principais causas de meningite bacteriana, foram incorporadas no Programa Nacional de Vacinação.^{4,5}

A incidência de doença meningocócica invasiva é influenciada pelo potencial de virulência do meningococo circulante, por fatores do hospedeiro e do ambiente que afetam o reservatório humano, assim como a suscetibilidade do hospedeiro à infecção.⁶

A infecção por *Nm* tem grande variedade de apresentações clínicas: meningite e sépsis, as mais comuns, mas também pneumonia, conjuntivite, artrite ou pericardite.^{7,5}

Os sintomas iniciais podem ser inespecíficos e semelhantes aos de outras doenças. Contudo, podem progredir rapidamente e de maneira imprevisível dificultando o diagnóstico e causando elevada mortalidade.⁵

Espetro clínico

- Meningite^{1,4}

É a manifestação mais frequente da infecção (30-60% dos infetados), refletindo o tropismo do organismo para as meninges. Febre, vômitos, cefaleias, fotofobia, irritabilidade, agitação, sonolência e rigidez da nuca são as manifestações típicas em crianças com mais de 5 anos. As convulsões aparecem em menos de 1/3 das crianças. Nas crianças com menos de 2 anos, os sinais específicos de meningite podem estar ausentes e podem apresentar-se apenas com irritabilidade/letargia e fontanela hipertensa.

- Septicemia^{1,4}

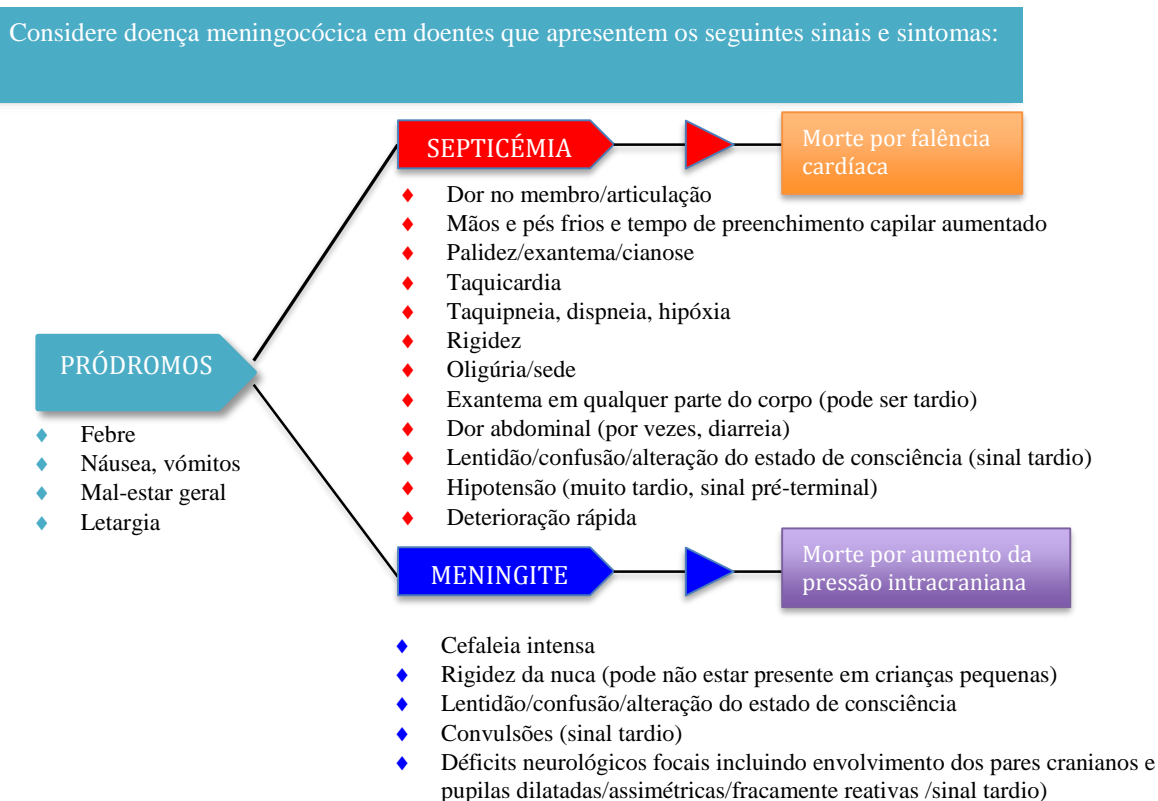
É a apresentação predominante em 20-30% dos casos de doença invasiva meningocócica (DIM). Dor nos membros inferiores, extremidades frias e palidez cutânea são indicadores precoces de sépsis. Sonolência, polipneia ou dispneia e, por vezes, diarreia são sintomas adicionais em crianças pequenas. O aparecimento de exantema petequial ou purpúreo é um sinal clássico. Confusão e delírio, secundárias a hipotensão e hipoperfusão cerebral, são sinais tardios.

- Meningococemia oculta benigna¹

Sintomatologia moderada, como febre e sinais do trato respiratório superior sem petéquias ou púrpura. Os casos não tratados podem evoluir para meningite, meningococemia grave e morte.

- Outras manifestações por *Neisseria meningitidis*^{1,4}

O meningococo pode, em raras ocasiões, ser causa de infecção localizada tal como pneumonia, conjuntivite, artrite, pericardite e miocardite. Estas manifestações podem ser a única apresentação da infecção ou podem estar associadas a meningococemia/meningite.



A ordem de aparecimento dos sintomas é variável. Alguns sintomas podem não estar presentes

Esquema 1 – Sinais e sintomas do espectro da doença meningocócica

Em Portugal, a doença meningocócica é monitorizada pelo sistema de notificação de doenças de declaração obrigatória.⁸

Além de causar doença, a *Neisseria meningitidis* é um comensal comum, isolado na nasofaringe de 8-20% dos indivíduos saudáveis.^{9,10,11,12} Não são conhecidos o reservatório animal nem o seu habitat ambiental.¹² A colonização da nasofaringe é o primeiro passo da patogénese meningocócica.¹³ Considerando que, num hospedeiro imune, a disseminação seria evitada pelos mecanismos de defesa, num hospedeiro suscetível, qualquer meningococo que atravesse a

barreira epitelial poderá sobreviver e disseminar-se através do sangue.¹⁴ O estado de portador é transitório mas pode durar dias a meses, dependendo da estirpe bacteriana.¹⁵

A transmissão depende do contacto próximo entre indivíduos ou da exposição a partícula aerossol.¹²

Epidemiologia

Considerando as elevadas taxas de portadores, a incidência de DIM, mesmo durante epidemias, é relativamente baixa.

Há cerca de 500000 casos de meningites/ano, com uma mortalidade de 10%.¹³

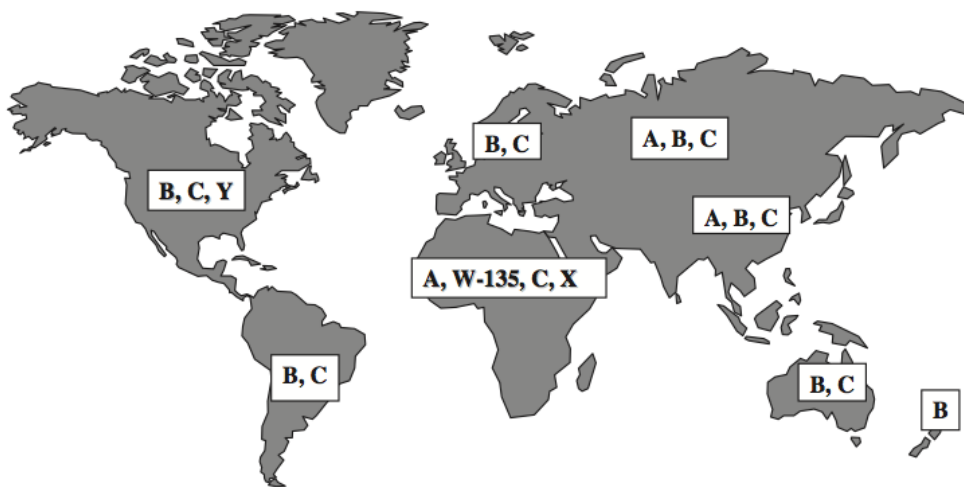


Figura 1 – Distribuição global dos serogrupos de doença meningocócica invasiva

• África

O cinturão africano da meningite, localizado na África Subsariana, tem a maior incidência anual de doença meningocócica do mundo, com epidemias frequentes que constituem um problema major de saúde pública. Cerca de metade dos casos de meningite ocorrem nesta zona do mundo. Enquanto a taxa de doença meningocócica nos países industrializados é de <5casos/100000 indivíduos, na África Subsariana pode chegar a 1000/100000.^{2,13} Os surtos nesta região coincidem com a estação seca.¹⁶

• Europa

A maioria das infecções meningocócicas na Europa são causadas pelos serogrupos B e C. Outros serogrupos, tais como o W-135 e o Y, são reportados com pouca frequência, mas têm vindo a aumentar.

Em 1999 (antes do licenciamento da vacina anti-MenC), o serogrupo C era responsável por $\geq 30\%$ dos casos confirmados laboratorialmente em países como República Checa, Islândia,

Irlanda, Espanha e Suíça, mas <15% dos casos na Dinamarca, Estónia, Noruega, Polónia e Eslovénia.

Em 2004, a incidência foi muito menor; de <1/100000 até 4,9/100000. Este declínio notável ocorreu em vários países, muito devido à introdução da vacina anti-MenC nos programas de vacinação infantil.¹⁷

- Portugal

Em 2012 registaram-se 75 casos de DIM. Dos 75 casos notificados, 68 (90,7%) tiveram

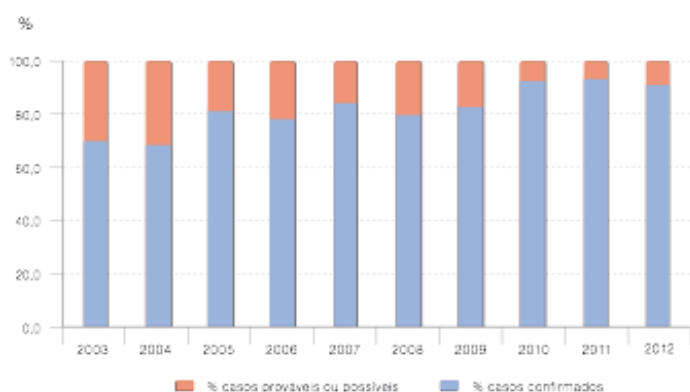


Figura 2 – Proporção de casos confirmados e prováveis ou possíveis de DIM registada em Portugal entre 2003 e 2012.

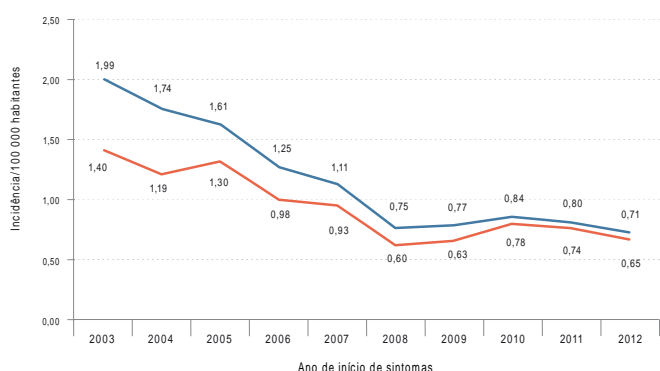


Figura 3 – Taxa de incidência global e de casos confirmados (/100000 habitantes) da DIM entre 2003 e 2012 em Portugal

confirmação laboratorial e 7 (9,3%) tiveram apenas notificação clínica, sendo classificados como possíveis. A incidência global de DIM diminuiu significativamente desde 2003, verificando-se em 2012 a taxa mais baixa deste período (0,71 casos/ 100000 habitantes). A taxa mais elevada regista-se nas crianças <1 ano de idade (17,3 casos/100000), decrescendo acentuadamente entre os 12 meses e os 9 anos de idade e mantendo-se com valores baixos na idade adulta. A maioria das estirpes responsáveis por DIM em 2012 foram do grupo B (81,5% dos casos com grupo conhecido). Das restantes estirpes, três deveram-se ao grupo C (5,6%); quatro ao grupo Y (7,4%); uma estirpe ao grupo W135 (1,9%) e duas estirpes foram “não grupáveis” (3,8%). Não foi identificado o grupo em 14 estirpes invasivas, correspondendo a 20,6% dos casos confirmados.¹⁸

No conjunto das estirpes destacam-se as do grupo Y, cujo número aumentou significativamente.¹⁹

No conjunto das estirpes destacam-se as do grupo Y, cujo número aumentou significativamente.¹⁹

Ano	A	B	C	W135	Y	NGA	Desc.	Total
2003	2	70	51	8	0	2	15	148
2004	2	93	15	4	4		7	125
2005	0	98	16	2	2	2	17	137
2006	0	77	15	1	5	1	4	103
2007	0	82	4	1	3	1	7	98
2008	1	57	0	0	3	1	1	63
2009	1	58	1	0	2	0	5	67
2010	2	49	6	0	0	3	22	82
2011	0	55	2	0	10	1	10	78
2012	0	44	3	1	4	2	14	68
Total	8	683	113	15	33	13	102	967

Tabela 1 – N° de casos confirmados de DIM por grupo, ocorridos em Portugal entre 2003 e 2012

Imunidade ao meningococo

A imunidade ao meningococo desenvolve-se com a idade. Inicialmente, a transferência vertical de anticorpos da mãe para o feto confere-lhe proteção que persiste durante alguns meses. Depois, a aquisição de anticorpos bactericidas relaciona-se com a idade. Em crianças com idade inferior a 2 anos, são observados baixos níveis plasmáticos de anticorpos, o que corresponde ao risco máximo de infeção.^{20,21,22,23,24,25} A ativação eficaz do complemento em bactérias como a *Nm* requer uma “memória implícita” da via clássica anticorpo-dependente. Na ausência de um anticorpo específico, as vias alternativas e da lecitina não conseguem custear a atividade bactericida, o que pode contribuir para uma maior incidência da doença nos primeiros 2 anos de vida.¹³

Há um aumento progressivo dos níveis de anticorpos a partir dos 2 anos de idade, o que explica a diminuição da incidência de infeções. Este aumento deve-se ao estado de portador assintomático de *Nm*, que permite o contacto, reconhecimento do agente como non-self e estimulação da resposta inflamatória.^{20,21,22,23,24,25}

Mais de 1000 genomas de *Neisseria meningitidis* já foram identificados e contribuíram enormemente para identificação de fatores do hospedeiro que podem influenciar a suscetibilidade à doença.

O sistema complemento tem sido considerado um mecanismo inato de defesa de primeira linha contra patógenos invasivos. Outras funções têm-lhe sido atribuídas, tais como modulação da resposta imunitária adaptativa, eliminação de imunocomplexos e células apoptóticas, metabolismo, angiogénese, regeneração tecidual e organogénese.²⁶

A ativação do complemento pelos anticorpos é um dos mecanismos críticos da imunidade ao meningococo. A evidência deste facto é-nos dada pelo estudo de indivíduos com deficiência em algum ponto da cascata e mostra-nos que eles são mais suscetíveis à doença meningocócica. As

infecções nestes indivíduos são diferentes daquelas nos imunocompetentes, já que nos primeiros a infecção ocorre em idades mais avançadas e pode envolver um serogrupo raro.^{22,23,24,25}

Como veremos adiante, polimorfismos nos genes que codificam os recetores dos anticorpos e défices em compostos do complemento estão associados ao aumento do risco ou da gravidade da sepsis meningocócica. A doença meningocócica também está ligada a estados de supressão imune adquiridas, tais como síndrome nefrítico, hipogamaglobulinémia, HIV e esplenectomia.⁶

Défice de Complemento e Meningocémia

Os fatores genéticos do hospedeiro têm um grande impacto no desenvolvimento da infecção meningocócica, em particular, o sistema complemento que desempenha um papel importante na defesa contra este agente, já que a lise mediada pelo complemento é um mecanismo major pelo qual a infecção por este agente é evitada.^{27,28}

Está bem estabelecido que os défices hereditários de complemento constituem um fator de risco relevante para doença meningocócica.¹³

O défice de complemento inclui-se no grupo de doenças denominadas imunodeficiências primárias. A definição clássica de imunodeficiência primária refere-se a doenças hereditárias do sistema imunitário que predisõem as pessoas afetadas a taxas de infecção mais elevadas e de maior gravidade, desregulação do sistema imunitário levando a doenças autoimunes e a doenças malignas.

Algumas imunodeficiências primárias permanecem clinicamente silenciosas por um longo período de tempo manifestando-se na adolescência ou na vida adulta, sendo apenas reconhecidas na segunda ou terceira décadas de vida.²⁹

As deficiências do complemento representam cerca 1-6% de todas as imunodeficiências primárias.³⁰

Major primary immunodeficiencies categories	JMCN		ESID	
Combined T- and B-cell immunodeficiencies	3,163	5.24%	1,014	7.66%
Other well-defined immunodeficiency syndromes	9,427	15.62%	2,232	16.87%
Diseases of immune dysregulation	1,553	2.57%	183	1.38%
Congenital defects of phagocyte numbers and function	3,189	5.28%	1,345	10.16%
Predominantly antibody deficiencies	31,162	51.62%	7,342	55.49%
Defects in innate immunity	328	0.54%	N/A	N/A
Autoinflammatory disorders	3,600	5.96%	256	1.93%
Complement deficiencies	3,652	6.05%	624	4.72%
Other immunodeficiencies	4,290	7.11%	236	1.78%
Total	60,364	100%	13,232	100%
Number of respondents	192		77	

Tabela 2 – Comparação entre os relatórios do inquérito global do JMCN e os dados registados na ESID em 2010/2011

Figuroa e Densen estudaram a incidência do déficit de complemento detetado em doentes com doença meningocócica versus a incidência de doença meningocócica na população geral. Estimaram que as deficiências do complemento ocorrem em até 20% dos doentes com sépsis por *Neisseria meningitidis*. Mostraram também que a taxa de déficit de complemento detetada diminuiu nas áreas onde a incidência era mais alta. Nas áreas não epidêmicas, ou quando a população em geral desenvolveu imunidade contra a estirpe predominante, os indivíduos com déficit de complemento estão suscetíveis a maior risco e representam uma maior proporção de casos.³¹

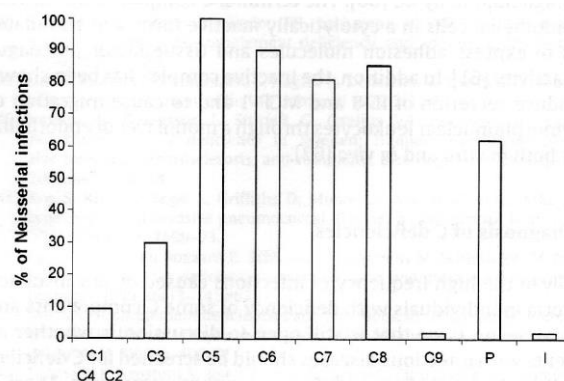


Gráfico 2 – Frequência de infecções por *Neisseria meningitidis* em indivíduos com deficiências primárias do complemento

Défice de proteínas do complemento

- C2

A deficiência do componente C2 ocorre em cerca de 1/20000 indivíduos. Contudo, as deficiências das proteínas do complemento são significativamente mais frequentes em pessoas com doenças específicas.³⁰

- C3 e complemento terminal

Estudos demonstraram déficit em alguns componentes do complemento (C6 e C3) nos doentes com doença recorrente.³² O C3 é um componente central, já que converge as 3 vias de ativação do complemento. Apesar de rara, a existência de uma deficiência hereditária de C3 associa-se ao aumento da incidência de infecções piogénicas, incluindo aquelas por *Nm*, devido a opsonização insuficiente.²⁷ Ao contrário das deficiências de C2 e mannose binding lectin (MBL), poucos indivíduos com deficiência de C3 são saudáveis e a grande maioria sofre de infecções de repetição.³³

A importância da atividade bactericida mediada pelo complemento contra a doença meningocócica é sublinhada pela grande incidência de DIM em pessoas com deficiências do complemento terminal (C5-C9).^{28,31} Esta deficiência associa-se a um aumento de 7000-10000x do risco de desenvolver doença meningocócica.^{29,32,34,35} Cerca de 40-50% destes indivíduos sofrem infecções recorrentes a meningococo, causadas por serogrupos pouco comuns; a opsonização ocorre através da ativação de recetores Fcγ e/ou recetores para fragmentos C3 nos fagócitos, mas impossibilita a lise mediada diretamente pelo complemento.^{27,32,35} Esta deficiência aumenta a suscetibilidade à *Neisseria meningitidis* e *Neisseria gonorrhoeae* mas não à infeção por outros gram-negativos.

Os indivíduos com deficiências do complemento terminal não têm incidência aumentada de infecções por pneumococo, o que é uma evidência da normal opsonização nesta população.³²

Surpreendentemente, os indivíduos com esta deficiência têm o primeiro episódio da doença na adolescência, e não na infância (que é o pico normal de incidência). Isto revela que outros mecanismos, tais como a imunidade celular, podem compensar a ausência de atividade bactericida neste grupo mais jovem.^{33,35}

- **Mannose binding lectin (MBL)**

A deficiência de MBL é uma das imunodeficiências primárias mais comuns. A deficiência funcional ocorre em 5% da população, mas cerca de 35% dos indivíduos são portadores de alelos variantes, que podem causar a diminuição da concentração sérica de MBL.^{28,32,34} A MBL é uma peça central na ativação da via da lecitina do complemento, e pode atuar diretamente como opsonizador do meningococo ou como mediador da formação da convertase de C3.^{27,29,33} A MBL pode reduzir o risco de desenvolvimento de infecção sistêmica (ao promover a opsonofagocitose) mas, uma vez a infecção instalada, faz aumentar a sua gravidade (ao promover a produção de citocinas).²⁹

- **Properdina**

Também o déficit de Properdina (regulador da atividade do complemento) é referido como fator predisponente para infecção por *Neisseria meningitidis* e está associada ao aumento da taxa de mortalidade.^{27,32} A deficiência de Properdina é a deficiência da via alternativa mais comum. É uma mutação ligada ao X e, portanto, encontra-se quase exclusivamente em rapazes.³⁴ Atua como estabilizadora da convertase de C3, a C3bBb. Os défices podem dever-se a níveis baixos da proteína ou a níveis normais de proteína disfuncional.²⁷ Estima-se que nos indivíduos com esta deficiência o risco de contrair doença meningocócica seja 250x maior que na população em geral.³³

- **Fator D**

O fator D desempenha um papel essencial na iniciação e propagação da via alternativa do complemento e na amplificação da ativação de C3.³⁶

Em 1989, Hiemstra et al descreveram pela primeira vez um caso de deficiência completa de fator D num homem com infecções recorrentes por *Neisseria meningitidis*. A sua mãe tinha uma deficiência parcial de fator D. Neste caso, essa deficiência foi apontada como a causa das infecções meningocócicas recorrentes.³⁷

Em 2001, Biesma et al, descreveram deficiência completa de fator D numa mulher jovem com infecção grave por *Neisseria meningitidis*, num seu familiar já falecido com história de meningite, e em 3 familiares vivos sem história de infecções graves. Apesar de ressaltarem que conclusões fiáveis sobre a vulnerabilidade a infecções bacterianas nas pessoas com deficiência completa fator

D são dificultadas pelo reduzido número de indivíduos descritos, referem que os dados recolhidos neste artigo suportam o conceito de que a deficiência de fator D é um importante fator de risco para doenças bacterianas invasivas graves, incluindo as por *Nm*.³⁶

Em 2006, Sprong et al, documentaram outro caso de deficiência de fator D numa criança sobrevivente a um choque séptico por *Neisseria meningitidis*. Ao analisarem o seu soro não detetaram nenhuma atividade da via alternativa do complemento e identificaram 2 mutações homozigóticas no gene do fator D. Fator D humano purificado foi adicionado *in vitro* ao plasma do doente, na presença de meningococo, tendo-se verificado um aumento de C3bc e ativação do componente terminal do complemento para níveis semelhantes aos das pessoas saudáveis. Os pais e a irmã da criança eram heterozigóticos para o gene mutado.³⁸

▪ **Fator H (fH)**

A ligação do inibidor da via alternativa do complemento, fH, ao meningococo aumenta a capacidade deste para escapar a ser debedado pelo sistema complemento.^{27,32} Assim, os indivíduos com polimorfismos que condicionam níveis mais elevados de fH estão mais suscetíveis à doença meningocócica.²⁶ Estudos genéticos de 415 doentes com doença meningocócica, identificaram polimorfismos no promotor do fator H que estavam associados ao aumento da sua concentração sérica e ao aumento do risco de contrair a doença.³⁹

Um estudo realizado por Bathum et al, chama a atenção para a possibilidade de poder haver coincidência de dois déficits do complemento, levando ao aumento do risco de doença meningocócica. Neste estudo, os 3 indivíduos com deficiência de Properdina e com diagnóstico de meningite por *Neisseria meningitidis* tinham também uma atividade diminuída da MBL (devido a heterozigotia para alelos nulos ou polimorfismos).⁴⁰

Ativação do complemento e gravidade da meningocócemia

A gravidade da infeção relaciona-se com o tamanho do inócuo. Carga bacteriana elevada associa-se a hospitalizações prolongadas, perda de dedos, membros ou tecidos moles e a necessidade de hemodiálise; não se relaciona com a duração dos sintomas pré-admissão.

A gravidade da doença correlaciona-se com os níveis em circulação de citocinas pró-inflamatórias como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), IL-1 e IL-6, quimiocinas como a monocyte chemotactic protein (MCP-1), macrophage inflammatory protein 1 α (MIP-1 α) e IL-8, endotoxinas e ativação do complemento. Não é claro se a libertação de endotoxinas pelas bactérias resulta na ativação do complemento, ou se a ativação do complemento na superfície da bactéria resulta na libertação de endotoxinas.³ A doença fulminante foi associada a elevadas concentrações plasmáticas de produtos da ativação do complemento.^{31,34} O complemento

interage com outras cascatas, como a da coagulação e fibrinólise, e com produção de citocinas.^{32,41,42} Além disto, o complemento ativado aumenta a produção de C5a, uma anafilotoxina.³⁵ Assim, o complemento ativado promove a liberação de citocinas e pode aumentar a gravidade da doença, o que é de particular interesse para o curso clínico da doença invasiva nos indivíduos com deficiência da porção terminal do complemento.³² Estes indivíduos têm uma evolução da doença mais favorável.^{32,33,35}

Ainda é comum a falha de diagnóstico em crianças com deficiência do complemento, sendo apenas detetada na adolescência ou idade adulta, já que a suscetibilidade aumentada para a infecção frequentemente não é evidente até esta altura. Nos adolescentes ou jovens adultos com infecções recorrentes ou doença causada por serogrupos raros de meningococo deve haver um elevado grau de suspeição diagnóstica.³⁴

Importância dos anticorpos

A imunidade inata e altos níveis plasmáticos de anticorpos bactericidas são os principais meios de defesa contra as doenças rapidamente progressivas, como aquela causada por *Nm*. Quando o sistema imune encontra uma infecção meningocócica invasiva, a resposta estimulada pelas células B de

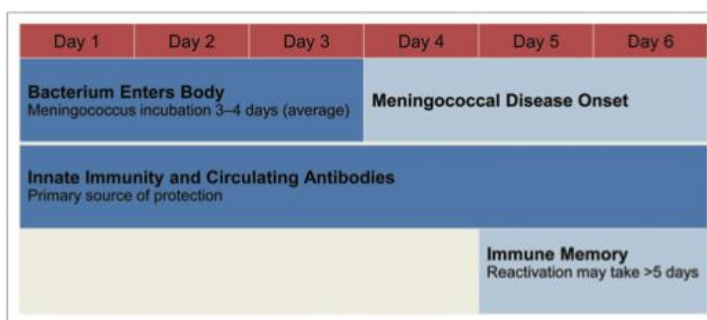


Figura 4. Incubação do meningococo e reativação da memória imunitária

memória pode não ocorrer com a rapidez necessária, porque este tipo de proteção pode demorar até 5 dias a ser ativada, e o período de incubação da doença meningocócica é 3 a 4 dias. Assim, manter a presença em circulação de anticorpos funcionais contra *Neisseria meningitidis* é necessário para a proteção contra a doença. Desta forma, a melhor defesa contra bactérias capsuladas rapidamente progressivas, tais como Hib e *Neisseria meningitidis*, faz-se através da vacinação e dos reforços após a dose primária.⁴³

Polimorfismos genéticos dos fagócitos e a doença meningocócica

▪ Recetores Fc γ

Os recetores Fc γ , encontrados nos fagócitos, ligam-se à porção Fc das IgG ligadas a microorganismos facilitando a fagocitose; os anticorpos são particularmente importantes para reforçar a fagocitose das bactérias encapsuladas. A associação entre doença

meningocócica e variantes genéticas de Fc γ que causam disfunção demonstram o papel da opsonofagocitose na prevenção da infeção. A família de recetores Fc γ nos humanos é amplamente dividida.^{13,32}

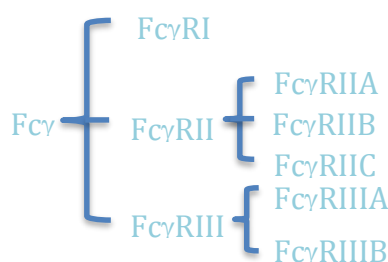


Figura 5 – divisão da família de recetores Fc γ

▪ Polimorfismos de recetores

Os alelos H/R no aminoácido 131 do Fc γ RIIA determinam a afinidade do fagócito para IgG2 humano, a subclasse dominante de IgG a responder a patógenos encapsulados. Homozigotia H/H resulta em alta afinidade de ligação, homozigotia R/R resulta em baixa afinidade e heterozigotia apresenta afinidade intermédia.^{13,32} Num estudo retrospectivo que incluiu 25 crianças sobreviventes a choque séptico meningocócico fulminante, 11 eram homozigóticas para o alelo R/R do Fc γ RIIA. A incidência do alelo R/R (44%) era significativamente mais elevada que na população saudável caucasiana (23%). Da mesma maneira, polimorfonucleados (PMNs) com o alotipo R/R fagocitaram a *Neisseria meningitidis* opsonizada pelos anticorpos policlonais IgG2 menos eficazmente que os PMNs dos indivíduos H/H.

Os alelos NA1/NA2 do Fc γ RIIIB determinam a afinidade do fagócito para IgG1. Estudos *in vitro* demonstraram que a fagocitose mediada por IgG1 era inferior em PMN homozigotos para o alelo NA1 do que os homozigotos para o alelo NA2.¹³

Outros fatores também têm sido implicados na diminuição da proteção contra DIM. Antecedentes de infeções virais (ex: *Influenza A*), infeções respiratórias por *Mycoplasma* e exposição ao fumo do tabaco estão associados ao aumento do risco de doença invasiva meningocócica. Estes fatores presumivelmente aumentam a expressão de moléculas adesinas para meningococo na nasofaringe e/ou alteram a composição de citocinas facilitando a invasão bacteriana da corrente sanguínea.³²

Tratamento

O tratamento dos doentes com deficiência do complemento e polimorfismos de recetores de anticorpos começa pela educação e apoio, para que os doentes e suas famílias possam viver as suas vidas da maneira mais normal possível. É importante informar sobre as suscetibilidades a que estão expostos, para que o diagnóstico e tratamento precoces das infeções possa ocorrer. Nenhum substituto dos componentes de complemento em falta foi ainda testado em humanos.³⁴ Devido à elevada morbidade com lesão tecidual e neurológica permanentes, a profilaxia (vacinação e quimioprofilaxia) é de extrema importância.⁵

Vários estudos mostraram que a imunização com vacina anti-meningocócica é eficaz na redução do risco de infeção e na diminuição da sua recorrência pela indução de uma resposta imunitária adaptativa.^{29,34}

A evidência de proteção opsonofagocítica justifica a imunização dos indivíduos com deficiência do complemento contra a doença meningocócica.

Alguns investigadores demonstraram que o efeito bactericida pode ser corrigido pela vacinação destes indivíduos. A vacinação pode mudar a vertente defensiva do hospedeiro de atividade bactericida do soro para fagocitose, o que fortaleceu a tese da importância do sistema complemento na proteção contra infeções por *Neisseria meningitidis*.³²

As vacinas polissacarídeas foram desenvolvidas pelo uso bem-sucedido dos polissacarídeos do pneumococo para imunizar humanos.⁴⁴

Em 1998, Fijen et al descreveram resposta à imunização com a vacina anti-meningocócica tetravalente capsular polissacarídea (A/C/W135/Y) em 53 indivíduos com deficiência do complemento. Todos os indivíduos geraram respostas de anticorpos funcionais à imunização que foram semelhantes às encontradas nos indivíduos saudáveis. A maioria dos doentes foi seguida durante 6 anos após a imunização, durante os quais ocorreram 6 episódios de doença meningocócica. Quatro foram causados pelo serogrupo B, não incluído nesta vacina; os restantes dois foram causados pelo serogrupo Y. Os títulos de anticorpos após a administração da vacina diminuíram rapidamente em 2 ou 3 anos e, conseqüentemente, a ocorrência de doença após este período não constitui necessariamente falha da vacina.⁴⁵

Em 1999, Drogari-Apiranthitou et al realizaram um estudo em que avaliaram os níveis de anticorpos IgG anticapsulares em indivíduos com déficit de C3 ou do componente terminal do complemento, vacinados com a vacina anti-meningocócica tetravalente capsular polissacarídea e revacinados 7 anos depois, comparando-os com a população saudável. 7 anos após a primeira vacinação os níveis de imunoglobulina IgG diminuíram em relação aos documentados aos 6

meses após a primeira vacinação, mas eram ainda 4x maiores que os níveis pré-vacinação. 3 meses após a revacinação os níveis de IgG contra todos os polissacarídeos aumentaram, excedendo os níveis documentados 6 meses após a primeira vacinação. Nos 8 anos em que decorreu este estudo, 2 novas infecções meningocócicas pelo serogrupo Y (incluído na vacina) ocorreram 3,5 e 5 anos após a primeira vacinação, levantando questões sobre o *timing* ótimo para a revacinação.⁴⁶

No mesmo ano, Platonov et al, estudaram os efeitos da vacina polissacarídea tetravalente em 18 doentes com deficiência do componente terminal do complemento, que sofreram entre 1 a 5 infecções meningocócicas, comparando a sua eficácia em familiares complemento-suficientes dos doentes e com indivíduos saudáveis. Concluíram que os níveis de anticorpos anti-MenA, -MenC, -MenY e -MenW aumentavam significativamente, para valores semelhantes aos do grupo de controlo após vacinação. Os níveis máximos foram alcançados 1 mês após a vacinação e permaneciam altos 108 semanas após a vacinação. Houve 2 episódios de infecção no grupo em estudo.⁴⁷

Em 2003, repetiram a experiência vacinando 45 indivíduos com deficiência do componente terminal com a vacina polissacarídea tetravalente, avaliando os níveis de imunoglobulinas totais e de IgG. Houve boa resposta de IgG 1 mês após a vacinação, que permaneceu elevada aproximadamente 3 anos. A revacinação 3 anos após a primeira dose restaurou as concentrações totais de Ig para os níveis observados 1 ano após a primeira dose. Concluíram que esta vacina reduziu substancialmente a incidência de DIM em indivíduos com deficiência do complemento terminal em comparação com indivíduos semelhantes não vacinados. Um benefício significativo em termos de sobrevivência foi também detetado, justificando a necessidade de vacinar estes indivíduos contra a doença meningocócica.⁴⁸

Todavia, foram descritos casos de insucesso, como o relatado por Keiser e Broderik. Neste caso, um doente com deficiência de C7, morreu por infecção pelo serotipo Y da *Neisseria meningitidis*, mesmo tendo sido vacinado com a vacina polissacarídea tetravalente 15 meses antes. Os níveis séricos de imunoglobulinas anticapsulares recolhidos 5 meses antes da infecção eram baixos para o serogrupo A, claramente deficientes para C e W e clinicamente inadequados para o grupo Y.⁴⁹

A eficácia desta vacina nos indivíduos com deficiência do complemento depende:

- (i) Da capacidade do hospedeiro para produzir boa resposta de anticorpos apesar da deficiência de complemento, e

(ii) Nos indivíduos com deficiência do componente terminal, da capacidade desses anticorpos para promover opsonofagocitose já que a atividade bactericida do plasma é inexistente.³⁴

Como referido anteriormente, a distribuição dos serogrupos varia globalmente, o que torna necessário adaptar as necessidades vacinais à escala regional.¹²

A vacina polissacarídea bivalente A e C não protege contra as infeções pelos serogrupos Y e W135, os quais são comuns em indivíduos com deficiência do complemento.³³

Após o sucesso da vacina conjugada contra o Hib, desenvolveram-se modelos semelhantes para os serotipos da *Nm*, em que polissacarídeos deste agente são conjugados com proteínas transportadoras (ex: toxóide do tétano, toxóide da difteria).⁵ A vacina conjugada anti-MenC foi introduzida no Reino Unido em 1999 com uma eficácia de 90%.¹²

A recomendação mais recente (2011) do Centers of Disease Control and Prevention é que indivíduos com deficiência do complemento recebam duas doses, separadas por 3 meses (intervalo mínimo de 8 semanas), de vacina anti-meningocócica tetravalente conjugada (MenACWY) seguida de um reforço a cada 5 anos.⁵⁰

O desenvolvimento de uma vacina universal contra a *Neisseria meningitidis* tem sido um desafio, principalmente devido à grande variedade de serogrupos e mimetismo molecular de proteínas do hospedeiro.²⁸

O serogrupo B de meningococo permanece a causa mais comum de septicemia meningocócica e meningite, sendo responsável por mais de 50% dos casos nos E.U.A. e 90% dos casos na Europa desde a introdução da vacina conjugada MenC.⁵¹

No início de 2013 foi licenciada na UE a primeira vacina conjugada multicomponente contra o serogrupo B (4CMenB)⁵² e a sua comercialização no mercado privado português iniciou-se em abril de 2014.⁵³

Alguns estudos avaliaram a eficácia e segurança da 4CMenB e a interferência com outras vacinas do PNV concluindo que é imunogénica, geralmente bem tolerada, e mostrou uma interferência mínima com as vacinas de rotina no primeiro ano de vida.^{44,54}

O benefício global da vacina anti-MenB só será devidamente avaliado após o seu uso estar disseminado e haver estudos que avaliem a imunidade de grupo.⁵¹ Por esta razão e por “não

haver dados de segurança e eficácia para a administração da vacina a lactentes imunocomprometidos ou potencialmente imunocomprometidos”, a Sociedade de Infeciologia Pediátrica – Sociedade Portuguesa de Pediatria não recomenda a sua utilização nestes indivíduos.⁵⁵

A quimioprofilaxia permanece um complemento importante para a proteção e, nas áreas onde as infeções pelo serogrupo B são prevalentes, pode ser o método de escolha.

A quimioprofilaxia a longo-prazo, embora muito usada e de benefícios comprovados, tem pouca adesão pelos doentes e pode gerar resistências.³⁴

A primeira linha de tratamento é a penicilina ou a ampicilina, mas cefalosporinas de largo espectro podem ser usadas no caso de resistência à penicilina ou se o diagnóstico permanecer incerto.

A rifampicina, ceftriaxone e ciprofloxacina são usadas na quimioprofilaxia pós-exposição nos contactos próximos, tais como, dormitórios, quartéis, hospitais ou escolas.⁴

Conclusão

O rápido reconhecimento das imunodeficiências primárias é essencial para evitar complicações graves, frequentemente irreversíveis e muitas vezes fatais destas doenças.

Muitos doentes com imunodeficiências primárias têm diagnóstico tardio por falta de estratégias como diagnóstico difícil e o não reconhecimento de sintomas. É importante disseminar informação sobre estas doenças e informar médicos e outros profissionais de saúde sobre “Os 10 sinais de alarme” das imunodeficiências primárias.

Apesar da incidência da infeção por *Neisseria meningitidis* ter vindo a diminuir nos últimos anos, esta continua a ser um importante agente de meningite e septicémia.

A implementação de medidas que minimizem as consequências da doença meningocócica, como o reconhecimento e tratamento precoces, mas especialmente, a prevenção, é essencial para aumentar a sobrevivência e a qualidade de vida destes doentes e suas famílias. Diferentes imunodeficiências aumentam a suscetibilidade à *Nm*, como comprovado pelos vários estudos apresentados neste trabalho. Em contextos de mais do que uma infeção por *Neisseria meningitidis* ou infeção por serotipos pouco comuns é importante ter em mente que uma imunodeficiência primária pode estar na base do problema. Nestes doentes, a análise dos componentes do complemento deve ser feita, e além da rotineira análise do CH₅₀, recomenda-se também a análise das vias alternativa e da lecitina.

É de extrema importância informar o doente e a família sobre a sua condição e os cuidados a ter, investir na profilaxia, tanto sob a forma de vacinas como de antibióticos, e aumentar a vigilância para qualquer sinal precoce de infeção.

Ressalva-se que deficiências de outros elementos do sistema imunitário poderão estar associados ao aumento da suscetibilidade a *Neisseria meningitidis*, mas segundo dados atualmente disponíveis, ou não têm essa associação ainda estabelecida ou estão mais associados a condições autoimunes ou outras doenças, e por isso, não foram aprofundados neste artigo.

Além das imunodeficiências referidas neste trabalho, deverá aprofundar-se o estudo do impacto de polimorfismos noutros componentes, tais como o inibidor de C1q, C4BP que teoricamente terão um papel importante na suscetibilidade à *Neisseria meningitidis*.

Agradecimentos

À Dr^a Ana Mouzinho, pela sua ajuda e disponibilidade, mesmo a 300 km de distância. Pela exigência de rigor, tanto científico como linguístico.

Ao Dr José Gonçalo Marques pela sugestão do tema.

À professora Zaida Braga, por me ajudar na saga do ajuste ao Acordo Ortográfico 1990.

Ao professor Mark Appleby, por continuar a corrigir os meus textos em inglês, tendo eu deixado de ser sua aluna há quase uma década.

Aos meus pais.

Bibliografia

- 1- Pace D, Pollard AJ. Meningococcal disease: Clinical presentation and sequelae. *Vaccine* 30S (2012) B3-B9
- 2- Strelow VL, Vidal JE. Invasive meningococcal disease. *Arq Neuropsiquiatr* 2013;71(9-B):653-658
- 3- Stephens DS, Greenwood B, Brandtzaeg. Epidemic meningitis, meningococcaemia, and *Neisseria meningitidis*. *Lancet* 2007; 369:2196-210
- 4- Hedari CP, Khinkarly RW, Dbaibo GS. Meningococcal serogroups A, C, w-135, and Y tetanus toxoid conjugate vaccine: a new conjugate vaccine against invasive meningococcal disease. *Infection and Drug Resistance* 2014:7
- 5- Vipond C, Care R, Feavers IM. History of meningococcal vaccines and their serological correlates of protection. *Vaccine* 30S (2012) B10–B17
- 6- Stephens DS. Conquering the Meningococcus *FEMS Microbiol Rev* 31 (2007) 3-14.
- 7- Rosenstein NE, Perkins BA, Stephens DS, Popovic T, Hughes JM. Meningococcal disease. *N Engl J Med* (2001); 344:1378-88
- 8- DGS. Circular Normativa nº13/DEP: Vigilância epidemiológica integrada da doença meningocócica. 2002.
- 9- Greenfield S, Sheehe PR, Feldman HA. Meningococcal carriage in a population of “normal” families. *J Infect Dis* (1971) 123: 67–73.
- 10- Caugant DA, Hoiby EA, Magnus P, Scheel O, Hoel T, Bjune G, Wedege E, Eng J & Froholm LO. Asymptomatic carriage of *Neisseria meningitidis* in a randomly sampled population. *J Clin Microbiol* (1994) 32: 323–330.
- 11- Stephens DS. Uncloaking the meningococcus: dynamics of carriage and disease. *Lancet* (1999) 353: 941–942.
- 12- Vogel U, Claus H. Vaccine development against *Neisseria meningitidis*. *Microbial Biotechnology* (2011) 4(1), 20–31
- 13- Ram et al. Infections with complement deficiency and splenectomy. *Clin Microbiol Rev* (2010), Volume 23
- 14- Hill DJ, Griffiths NJ, Borodina E, Virji M. Cellular and molecular biology of *Neisseria meningitidis* colonization and invasive disease. *Clinical Science* (2010); 118, 547-564
- 15- Caugant DA, Tzanakaki G, Kriz P. Lessons from meningococcal carriage studies. *FEMS Microbiol Rev* 2007; 31 (January (1)):52-63
- 16- Jafri RB, Ali A, Messonnier N, et al. Global epidemiology of invasive meningococcal disease. *Population Health Metrics* 2013, 11:17

- 17- Trotter CL, Chandra M, Cano R, et al. A surveillance network for meningococcal disease in Europe. *FEMS Microbil Rev*31 (2007) 27-36
- 18- Simões MJ, Fernandes T. Doença invasiva meningocócica em Portugal – Vigilância epidemiológica integrada, 2003-2012. *INSA* (2015)
- 19- Simões MJ. Epidemiologia de base laboratorial da doença meningocócica invasiva em Portugal. Artigos breves nº2, *Boletim Epidemiológico*, Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge
- 20- World Health Organization (WHO). Meningococcal disease. Geneva, Switzerland: WHO Document Production Services 2010. The immunological basis for immunization series. Module 15.
- 21- Goldschneider I et al. Human immunity to the meningococcus. I. The role of humoral antibodies. *The Journal of Experimental Medicine* (1969), 129:1307–1326.
- 22- Petersen BH et al. *Neisseria meningitidis* and *Neisseria gonorrhoeae* bacteremia associated with C6, C7, or C8 deficiency. *Annals of Internal Medicine* (1979), 90:917–920.
- 23- Ross SC, Densen P. Complement deficiency states and infection: epidemiology, pathogenesis and consequences of neisserial and other infections in an immune deficiency. *Medicine* (1984), 63:243–273.
- 24- Fijen CA et al. Complement deficiencies in patients over ten years old with meningococcal disease due to uncommon serogroups. *Lancet* (1989), 2:585–588.
- 25- D’Amelio R et al. Complement deficiency and antibody profile in survivors of meningococcal meningitis due to common serogroups in Italy. *Scandinavian Journal of Immunology* (1992),35:589–595.
- 26- Lewis LA, Ram S. Meningococcal disease and the complement system. *Virulence* (2014), 5:1, 98-126
- 27- Kugelberg E, Gollan B, Tang CM. Mechanisms in *Neisseria meningitidis* for resistance against complement-mediated killing. *Vaccine* 26S (2008) 134-139
- 28- Lo H, Tang CM, Exley RM. Mechanisms of avoidance of host immunity by *Neisseria meningitidis* and its effects on vaccine development. *Lancet Infect Dis* 2009; 9:418-27
- 29- Grumach, A.S., Kirschfink, M., Are complement deficiencies really rare? Overview on prevalence, clinical importance and modern diagnostic approach. *Mol. Immunol.* (2014)
- 30- Modell, V., Gee, B., Lewis, D.B., Orange, J.S., Roifman, C.M., Routes, J.M., Sorensen, R.U., Notarangelo, L.D., Modell, F. Global study of primary immunodeficiency diseases (PI)—diagnosis, treatment, and economic impact: an updated report from the Jeffrey Modell Foundation. *Immunol. Res.* (2011) 51, 61–70

- 31-Figueroa JE, Densen P. Infectious diseases associated with complement deficiencies. Clin Microbiol Rev. 1991 Jul;4(3):359–395.
- 32-Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th Edition, Churchill Livingstone, 2010
- 33-Tedesco F. Inherited complement deficiencies and bacterial infections. Vaccine 26S (2008) 13-18
- 34-Morgan BP, Orren A. Vaccination against meningococcus in complement-deficient individuals. Clin Exp Immunol (1998), 114:327–329
- 35-Schneider MC, Exley RM, Ram S, Sim RB, Tang CM. Interactions between *Neisseria meningitidis* and the complement system. TRENDS in Microbiology (2007) Vol.15 No.5
- 36-Biesma DH, Hannema AJ, van Velzen-Blad H, Mulder L, van Zwieten R, Kluijt I, Roos D. A family with complement factor D deficiency. J Clin Invest (2001), Vol 108, No 2
- 37-Hiemstra PS, Langeler E, Compier B, Keepers Y, Leijh PCJ. Complete and Partial Deficiencies of Complement Factor D in a Dutch Family. J Clin Invest (1989), Vol 84
- 38-Sprong T, Roos D, Weemaes C, Neeleman C, Geesing CLM, Mollnes TE, van Deuren M. Deficient alternative complement pathway activation due to factor D deficiency by 2 novel mutations in the complement factor D gene in a family with meningococcal infections. Blood (2006), Vol 107, No 12
- 39-Haralambous E, Dolly SO, Hibberd ML, et al. Factor H, a regulator of complement activity, is a major determinant of meningococcal disease susceptibility in UK Caucasian patients. Scand J Infect Dis 2006: 38:764-71
- 40-Bathum L, Hansen H, Teisner B, Koch C, Garred P, Rasmussen K, Wang P. Association between combined properdin and mannose-binding lectin deficiency and infection with *Neisseria meningitidis*. Molecular Immunology 43 (2006) 473-479
- 41-Amara U, Flierl MA, Rittisch D, Klos A, Chen H, Acker B, Bruckner UB, Nilsson B, Gebhard F, Lambris JD, Huber-Lang M. Molecular intercommunication between the complement and coagulation systems. J. Immunol. (2010) 185, 5628-5636
- 42-de Jong HK, van der Poll T, Wiersinga WJ. The systemic pro-inflammatory response in sepsis. J. Innate. Immun (2010) 2, 422-430
- 43-Erlich KS, Congeni BL. Importance of circulating antibodies in protection against meningococcal disease. Human Vaccines & Immunotherapeutics (2012), Volume 8 Issue 8.
- 44-Gosger N, Snape MD, Yu L, et al. Immunogenicity and Tolerability of Recombinant Serogroup B Meningococcal Vaccine Administered With or Without Routine Infant

- Vaccinations According to Different Immunization Schedules – A Randomized Controlled Trial. *JAMA* (2012), Vol 207, No.6
- 45- Fijen CAP, Kuijper EJ, van Leeuwen Y, Daha MR, Dankert JR. Protection against meningococcal serogroup ACYW disease in complement deficient individuals vaccinated with the tetravalent meningococcal capsular polysaccharide vaccine. *Clin Exp Immunol* 1998; 114:362–9
- 46- Drogari-Apiranthitou M, Fijen CAP, Van de Beek D, Hensen EF, Danjert J, Kuijper EJ. Development of antibodies against tetravalent meningococcal polysaccharides in revaccinated complement-deficient patients. *Clin Exp Immunol* (2000); 119:311-316
- 47- Platonov AE, Beloborodov VB, Pavlova LI, Vershinina IV, Kayhty H. Vaccination of patients deficient in a late complement component with tetravalent meningococcal capsular polysaccharide vaccine. *Clin Exp Immunol* (1995), 100:32-39
- 48- Platonov A. Long term effects of vaccination of patients deficient in a late complement component with a tetravalent meningococcal polysaccharide vaccine. *Vaccine* (2003), Volume 21, Issues 27-30
- 49- Keiser PB, Broderik M. Meningococcal polysaccharide vaccine failure in a patient with C7 deficiency and a decreased anti-capsular antibody response. *Human Vaccines & Immunotherapeutics* (2012) 8:5, 582-586
- 50- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Updated recommendations for use of meningococcal conjugate vaccines—Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* (2011); 60:72-6
- 51- Nadel S. Prospects for eradication of meningococcal disease. *Arch Dis Child* 2012;97:993–998
- 52- Dwilow R, Fanella S. Invasive Meningococcal Disease in the 21st Century – An Update for the Clinician. *Curr Neurol Neurosci Rep* (2015) 15:2
- 53- Simões MJ, Fernandes T, Gonçalves P, Bettencourt C, Furtado C. Doença meningocócica do serogrupo B (MenB) em Portugal: uma reflexão sobre estratégias de imunização. *Boletim epidemiológico nº14, 2ª série, INSA* (2014)
- 54- Vesikari T, Esposito S, Prymula R, et al. Immunogenicity and safety of an investigational multicomponent, recombinant, meningococcal serogroup B vaccine (4CMenB) administered concomitantly with routine infant and child vaccinations: results of two randomized trials. *Lancet* (2013), Vol 381
- 55- Comissão de Vacinas da Sociedade de Infeciologia Pediátrica (SIP) e Sociedade Portuguesa de Pediatria (SPP). *Recomendações sobre vacinas: atualização 2014*. Disponível em:

http://www.spp.pt/UserFiles/file/Comissao_de_Vacinas/RECOMENDACOES_SOBRE_VACINAS_EXTRA_PNV_2014%20_1_%20FINAL.pdf

Referências de esquemas, imagens e tabelas

Esquema 1 - Meningitis Research Foundation. Meningococcal Meningitis and Septicaemia – Guidance Notes. Diagnosis and Treatment in General Practice. 2014 edition endorsed by the BMA

Figura 1 - Ram et al. Infections with complement deficiency and splenectomy. Clin Microbiol Rev (2010), Volume 23

Figuras 2 e 3 - Simões MJ, Fernandes T. Doença invasiva meningocócica em Portugal – Vigilância epidemiológica integrada, 2003-2012. INSA (2015)

Figura 4 - Erlich KS, Congeni BL. Importance of circulating antibodies in protection against meningococcal disease. Human Vaccines & Immunotherapeutics (2012), Volume 8 Issue 8.

Figura 5 – autora do artigo

Tabela 1- Simões MJ, Fernandes T. Doença invasiva meningocócica em Portugal – Vigilância epidemiológica integrada, 2003-2012. INSA (2015)

Tabela 2 - Modell, V., Gee, B., Lewis, D.B., Orange, J.S., Roifman, C.M., Routes, J.M., Sorensen, R.U., Notarangelo, L.D., Modell, F. Global study of primary immunodeficiency diseases (PI)—diagnosis, treatment, and economic impact: an updated report from the Jeffrey Modell Foundation. Immunol. Res. (2011) 51, 61–70